WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

WO 93/24165 (51) Internationale Patentklassifikation 5: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: A1 (43) Internationales A61M 15/00 9. Dezember 1993 (09.12.93) Veröffentlichungsdatum:

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP93/01157

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Mai 1993 (11.05.93)

(30) Prioritätsdaten:

P 42 17 787.1

29. Mai 1992 (29.05.92)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GGU GESELLSCHAFT FÜR GESUNDHEITS- UND UM-WELTFORSCHUNG MBH & CO. VERTRIEBS KG [DE/DE]; Ernst-Wiss-Str. 18, D-6230 Frankfurt/M. 80

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEIDE, Helmut [DE/DE]; Am Hohenstein 14, D-6233 Kelkheim 2 (DE). HU-GEMANN, Bernhard [DE/DE]; Heinrich Seliger Str. 49, D-6000 Frankfurt/M. 70 (DE). PABST, Joachim [DE/DE]; Rossbergring 107, D-6107 Reinheim (DE).

(74) Anwalt: ROESNER, Werner, P.; Geierfeld 45, D-6232 Bad Soden/Ts. 3 (DE).

DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: DEVICE FOR GENERATING INHALABLE ACTIVE SUBSTANCE PARTICLES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR ERZEUGUNG INHALIERBARER WIRKSTOFFPARTIKEL

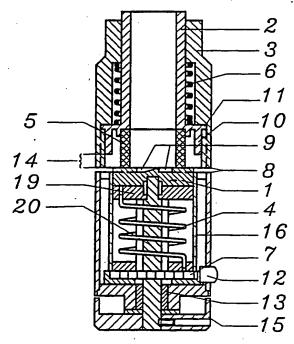
(57) Abstract

A device for mechanically generating inhalable active substance particles from a consolidated medicament supply and for leading the active substance particles into the respiratory tract is characterized by having a drivable face mill for generating the active substance particles and against which the front side of a medicament supply in the form of a ring-shaped body can be pressed. The ring-shaped body forms the beginning of an inhalation tube which ends in a mouthpiece. The housing which encloses the ring-shaped body and the face mill is provided with air inlet openings in the area of the cutting of the face mill. Together with the depressions located between the blades and with the inhalation tube, the air inlet openings form an air channel that leads to the mouthpiece.

(57) Zusammenfassung

Vorrichtung zur mechanischen Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel von einem verfestigten Arzneistoffvorrat und zur Führung der Wirkstoffpartikel in den Atemtrakt, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzeugung der Wirkstoffpartikel eine antreibbare Stirnfräse angeordnet ist, gegen die die Stirnseite eines als Ringkörper ausgebildeten Arzneistoffvorrates andrückbar ist, wobei der Ringkörper den Anfang eines in einem Mundstück endenden Inhalationsrohres bildet und daß das Ringkörper und Stirnfräse umgebende Gehäuse im Bereich der Schneiden der Stirnfräse mit Lufteintrittsöffnungen versehen ist, die

zusammen mit den zwischen den Schneiden befindlichen Vertiefungen und dem Inhalationsrohr einen zum Mundstück führenden Luftkanal bilden.



. 1 _

Beschreibung

<u>Vorrichtung zur Erzeugung inhalierbarer Wirkstoff-</u> <u>partikel</u>

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur mechanischen Erzeugung inhalierbarer, vorzugsweise lungengängiger Wirkstoffpartikel von einem verfestigten Arzneimittel-vorrat und zur Führung der Wirkstoffpartikel in den Atemtrakt.

Aus der europäischen Patentanmeldung 0407028 A2 ist eine Vorrichtung bekannt, bei der mittels rotierender Messer von einem verfestigten Arzneimittelvorrat eine bestimmte Dosis von Wirkstoffpartikeln abgetragen wird. Hierzu ist es notwendig, den oberen Teil der Vorrichtung gegen die Messer zu drücken und dabei zu drehen. Die Führung der Wirkstoffpartikel erfolgt durch Ansaugen von Luft am unteren Teil der Vorrichtung. Hierbei werden zwei Luftströme erzeugt, einer durch den oberen Teil hindurch und einer durch Bypassöffnungen im unteren Teil.

Aus der DE-OS 40 27 390 ist eine Vorrichtung bekannt, bei der mittels einer rotierenden Bürste von einem verfestigten Arzneimittelvorrat Wirkstoffpartikel abgebürstet werden. Durch einen vorgespannten Reibradantrieb wird die Bürste in Drehung versetzt. Die abgebürsteten Wirkstoffpartikel werden mittels eines Luftstromes inhaliert, der von unten durch die Vorrichtung angesaugt wird.

Beide Vorrichtungen haben den Nachteil, daß sie in ihrer Dosiergenauigkeit sehr ungenau sind. Ferner kann es durch die Art der Luftführungen bedingt leicht zu einer Agglomeration der Wirkstoffpartikel kommen. Bei der EP 407 028 fallen die abgeschabten Wirkstoffpartikel nach unten auf den Boden des unteren Teiles der Vorrichtung.

Mittels zweier Luftströme soll die Inhalation erfolgen. Es ist evident, daß eine derartige Luftführung leicht außer Kontrolle geraten kann, wenn sich die Strömungs-widerstände der beiden Luftwege durch eine Fehlbedienung ändern, z. B. durch unbeabsichtigtes Zuhalten der Lufteintrittsöffnungen oder durch Verstopfen der Öffnungen aufgrund von Wirkstoffbruchstücken. Bei der DE-OS 4027 390 müssen die abgebürsteten Wirkstoffpartikel um die Bürsteneinrichtung herum und durch die Bürste hindurch angesaugt werden. Agglomerationen sind hierdurch unvermeidbar.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Vorrichtung zu schaffen, mit der bei einfachster Bedienungsart von einem verfestigten Arzneimittelvorrat in reproduzierbarer Weise genau dosierbare Wirkstoffpartikelmengen inhaliert werden können.

Die Aufgabe der Erfindung wird dadurch gelöst, daß zur Erzeugung der Wirkstoffpartikel in der Vorrichtung eine antreibbare Stirnfräse angeordnet ist, gegen die die Stirnseite eines als Ringkörper ausgebildeten Arzneistoffvorrates andrückbar ist, wobei der Ringkörper den Anfang eines in einem Mundstück endenden Inhalationsrohres bildet und daß das Ringkörper und Stirnfräse umgebende Gehäuse im Bereich der Schneiden der Stirnfräse mit Lufteintrittsöffnungen versehen ist, die zusammen mit den zwischen den Schneiden befindlichen Vertiefungen und dem Inhalationsrohr einen zum Mundstück führenden Luftkanal bilden.

Auf diese Weise wird ein Strömungspfad geschaffen, bei dem die engste Stelle zwischen den Schneiden der Stirnfräse liegt, gegen die der Wirkstoff-Ringkörper angedrückt wird. Beim Inhalieren einer Luftmenge von 1 l/sec. entstehen Strömungsgeschwindigkeiten bis zu ca. 200 km/h. Die von der Stirnfräse generierten Partikel werden im Zeitpunkt ihrer Entstehung abtransportiert und können mit nachfolgenden Partikeln nicht agglomerieren. Durch diesen Jet-Effekt wird ferner eine deutliche Spreizung der Partikelkonzentration im Luftstrom erreicht. Die Dosierungsmenge wird durch die Anzahl der Umdrehungen der Stirnfräse bestimmt. Die Größe der Partikel wird im wesentlichen durch die Geometrie des Stirnfräsers, durch die Festigkeit des Wirkstoff-Ringkörpers und dem Anpreßdruck des Ringkörpers gegen die Stirnfräse sowie durch die Luftgeschwindigkeit an den Schneiden bestimmt.

Der Wirkstoffkörper ragt aus dem Inhalationsrohr heraus. Damit dieser rechtzeitig vor endgültigem Verbrauch ausgetauscht werden kann, ist das Inhalationsrohr mit einer Hubbegrenzung versehen.

Der Ringkörper ist zusammen mit dem Inhalationsrohr austauschbar angeordnet. Hierzu ist lediglich erforderlich, den Oberteil der Vorrichtung abzunehmen.

Ein sehr wichtiger Gesichtspunkt der Erfindung ist die geometrische Gestaltung des Wirkstoffkörpers. Dessen ringförmige Ausbildung hat folgende Vorteile:

Der innere Hohlraum des Ringkörpers ist Teil des Inhalationsrohres, durch das die Wirkstoffpartikel unmittelbar nach ihrer Generierung mit der Inhalationsluft durchströmen. Tote Strömungszonen und damit Ablagerungen von Partikeln werden hierdurch vermieden. Bei einem Ring kann die Wandstärke so gewählt werden, daß die Unterschiede der Schnittgeschwindigkeiten der Stirnfräse am inneren und äußeren Ringdurchmesser in bezug auf die Gesamtfläche zu vernachlässigen sind. Be-

kanntlich wäre die Schnittgeschwindigkeit im Zentrum eines Vollkörpers Null. Dies würde zu einem undefinierten Abtrag vom Wirkstoffkörper und damit zu einer undefinierten Partikelgenerierung führen.

Die Vorrichtung kann für medikamentös unterschiedliche Arten von Wirkstoffkörpern verwendet werden. Um Verwechslungen zu vermeiden, weist das Inhalationsrohr eine schlüsselartige Kennung auf, die jeweils auf ein bestimmtes Arzneimittel abgestimmt ist.

Die Vorrichtung kann auch zum Inhalieren durch die Nase verwendet werden.

Die Rotation der Stirnfräse wird durch einen Federantrieb ausgelöst, wobei die Anzahl der Umdrehungen vorbestimmbar ist. Auch die Verwendung von batteriebetriebenen Miniatur-Getriebe-Elektromotoren ist möglich.

Unabhängig hiervon ist die Zeit der Partikelgenerierung deutlich kürzer als die gesamte Inhalationszeit. Sie beträgt im allgemeinen nur Bruchteile einer Sekunde. Die Koordinierung der Partikelgenerierung und des Inhalationsvorganges sind durch die Erfindung damit für den Patienten unproblematisch.

In den Zeichnungen ist die Erfindung näher beschrieben.

- Fig. 1 zeigt im Schnitt die erfindungsgemäße Vorrichtung,
- Fig. 2 eine Draufsicht auf die Stirnfräse und
- Fig. 3 den Strömungspfad der angesaugten Luft in der Vorrichtung.

In Fig. 1 ist die Stirnfräse 1 dargestellt, die auf einer Welle 20 befestigt ist. Auf der Welle 20 befindet sich ferner ein Rastrad 7 und am unteren Ende eine Rücklaufsperre 13. Im Bereich des Federmotorgehäuses 16 ist eine Antriebsfeder 4 vorgesehen, welche die Welle 20 konzentrisch umgibt. Die Antriebsfeder 4 ist einerseits im oberen Teil 19 des Federmotorgehäuses 16 befestigt und andererseits im Rastrad 7. Durch Drehen des Aufzugsknopfes 15 wird die Feder 4 gespannt. Durch Drücken des Auslösemechanismus 12 wird die Stirnfräse 1 in Drehung versetzt.

Der obere Teil der Vorrichtung weist das Inhalationsrohr 2 auf, an dessen unterem Ende der Arzneistoffvorrat 5 in Form eines verfestigten Wirkstoff-Ringkörpers eingesetzt ist. Das Inhalationsrohr 2 wird zusammen mit dem Arzneistoffvorrat 5 mittels Andruckfeder 6 gegen die Stirnfräse 1 gedrückt. Die Stirnfläche des Arzneistoffvorrates 5 liegt damit immer auf der Stirnfräse 1 auf. Am unteren Ende des Inhalationsrohres 2 befindet sich ein Vorsprung 10 der als Verbrauchsbegrenzer dient. Wenn dieser auf dem Inhalatorgehäuse aufsitzt, kann keine Generierung mehr erfolgen. Der Verbrauchsbereich ist durch die beiden Pfeile 14 dargestellt. Ferner sind als Kennung für den Wirkstoff und die hierzu eingestellten Parameter der Vorrichtung an dieser Stelle zwei Bolzen 11 angeordnet, die in Verbindung mit dem Mundstück 3 als Schlüsselstecker wirken.

Der obere und der untere Teil der Vorrichtung sind mittels nicht dargestellter Führungszapfen verbunden. Zwischen dem oberen und unteren Teil ist ein Ringspalt 8 vorhanden, der als Lufteinlaß dient. Dieser ist, wie aus Fig. 1 ersichtlich, im Bereich der Schneiden 17 der Stirnfräse 1 angeordnet.

Die Fig. 2 zeigt in Draufsicht die Schneiden 17 und die Vertiefungen 9 vor und hinter den Schneiden 17. Aus Fig. 3 ist der Strömungspfad der angesaugten Luft und der Wirkstoffpartikel ersichtlich. Durch den ringförmigen Lufteinlaß 8 gelangt die Luft in die Vertiefungen 9 vor und hinter den Schneiden 17 der Stirnfräse 1 und von dort direkt in den durch Wirkstoff-Ringkörper 5 und Inhalationsrohr 2 gebildeten zentrischen Kanal zum Mund des Patienten und in dessen Atemtrakt. Da im Bereich der Stirnfläche des Wirkstoff-Ringkörpers 5 und der Stirnfräse 1 nur ein sehr geringer Querschnitt im Strömungspfad vorhanden ist, entsteht auch bei sehr geringem Saugvolumen des Patienten noch eine für die Inhalation der generierten Wirkstoffpartikel ausreichende Luftgeschwindigkeit.

Das Betätigen der Vorrichtung erfolgt auf folgende Weise:

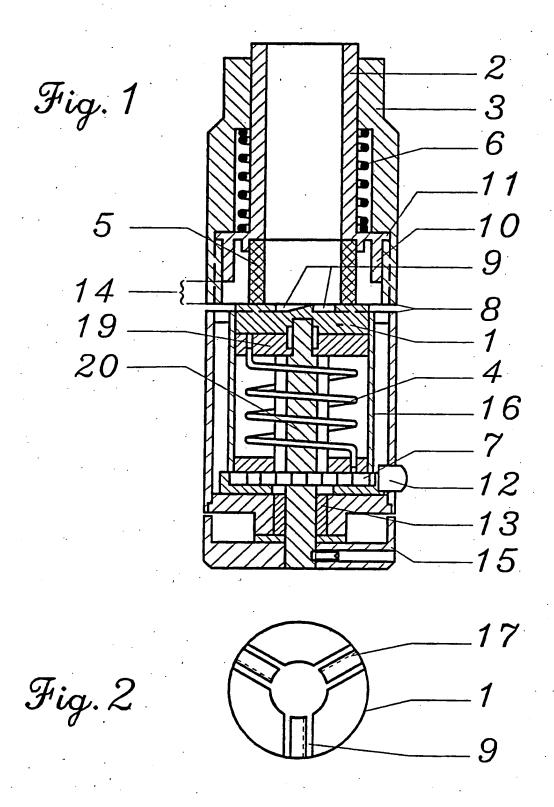
Mit dem Aufzugsknopf 15 wird die Antriebsfeder 4 gespannt. Gleichzeitig mit dem Einatmen wird durch Drücken des Auslösemechanismusses 12 die Antriebsfeder 4 entriegelt und dadurch die Stirnfräse 1 in Drehung versetzt. Der Drehvorgang dauert nur Bruchteile einer Sekunde. . 7 -

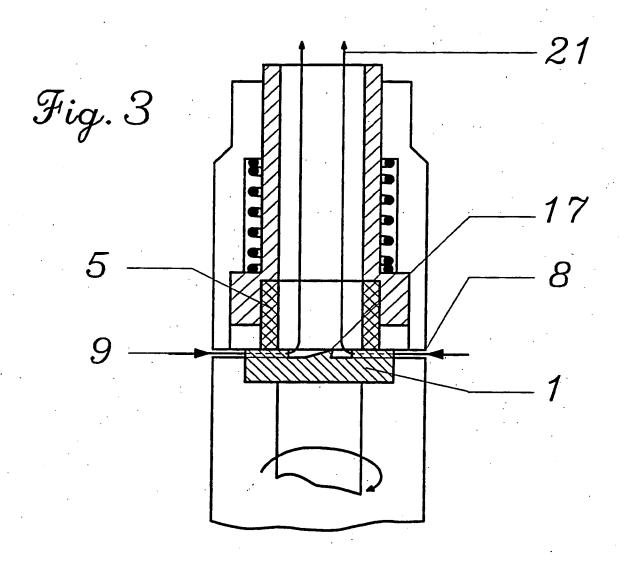
Patentansprüche

- 1. Vorrichtung zur mechanischen Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel von einem verfestigtem Arzneistoffvorrat (5) und zur Führung der Wirkstoffpartikel in den Atemtrakt, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzeugung der Wirkstoffpartikel eine antreibbare Stirnfräse (1) angeordnet ist, gegen die die Stirnseite eines als Ringkörper ausgebildeten Arzneistoffvorrates (5) andrückbar ist, wobei der Ringkörper (5) den Anfang eines in einem Mundstück (3) endenden Inhalationsrohres (2) bildet und daß das Ringkörper (5) und Stirnfräse (1) umgebende Gehäuse (3,18) im Bereich der Schneiden (17) der Stirnfräse (1) mit Lufteintrittsöffnungen (8) versehen ist, die zusammen mit den zwischen den Schneiden (17) befindlichen Vertiefungen (9) und dem Inhalationsrohr (2) einen zum Mundstück (3) führenden Luftkanal bilden.
- Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationsrohr (2) mit dem Ringkörper (5) mittels einer definierten Andruckfeder (6) auf die Stirnfräse (1) gedrückt wird.
- 3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Hubweg des Inhalationsrohres (2) mit dem Arzneistoffvorrat (5) begrenzbar ist.
- 4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Ringkörper (5) zusammen mit dem Inhalationsrohr (2) austauschbar angeordnet ist.
- 5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationsrohr (2) eine

schlüsselartige Kennung aufweist, die jeweils auf ein bestimmtes Arzneimittel abgestimmt ist.

- 6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Rotation der Stirnfräse (1) durch einen Federantrieb erfolgt.
- 7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl der Umdrehungen der Stirnfräse (1) vorbestimmbar ist.
- 8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Vertiefungen (9) vor und hinter den Schneiden (17) der Stirnfräse (1) den kleinsten Querschnitt im gesamten Strömungspfad (21) aufweisen.





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP93/01157

A. CL	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
	t					
	to International Patent Classification (IPC) or to be LDS SEARCHED	oth national classification and IPC				
	documentation searched (classification system followed	/				
		by classification symbols)				
	. Cl. ⁵ : A61M	·				
Documenta	tion searched other than minimum documentation to th	e extent that such documents are included in	the fields searched			
	•					
Electronic d	lata base consulted during the international search (nam	or of data base and subsequent's Al				
	and the state of t	se of data base and, where practicable, search	terms used)			
		•				
C. DOCL	JMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	T					
- Category	Citation of document, with indication, where	appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
Α	EP, A2, 0407028 (FISONS P (09.01.91), figure 2,	1-8				
A	WO, A1, 9204067 (BOEHRING 19 March 1992 (19.03.9	1-8				
A	US, A, 4841964 (HURKA ET (27.06.89), figure 13,	1-8				
						
•						
	• .					
. '	•					
. [•	_			
İ						
]			•			
						
	documents are listed in the continuation of Box C	See patent family annex.				
Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filling date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the priorities and account to be of particular attentions.						
to be of particular relevance the principle or theory underlying the invention the principle or theory underlying the invention "E" earlier document but published on or after the international filing date "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be						
cited to	I which may throw doubts on priority claim(s) or which is	considered novel or cannot be considered.	pred to involve as imposition			
3	reong (see abscritted)	"Y" document of particular relevance: the	claimed invention cannot be			
document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art						
the priori	ty date claimed	"&" document member of the same patent				
Date of the ac	tual completion of the international search	Date of mailing of the international search	ch report			
	tember 1993 (10.09.93)	29 September 1993 (29.09.93)				
	iling address of the ISA/	Authorized officer				
	Patent Office	·				
acsimile No.	·	Telephone No.				

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members

International application No.

30/07/93

PCT/EP 93/01157

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A2-	0407028	09/01/91	CA-A- JP-A-	2017883 3018376	30/11/90 25/01/91
	· .		US-A-	5176132	05/01/93
WO-A1-	9204067	19/03/92	AU-A-	8327091	30/03/92
			DE-A- EP-A-	4027390 0545960	12/03/92 16/06/93
US-A-	4841964	27/06/89	AT-A.B-	384552	10/12/87
	•		AU-A-	6075986	05/02/87
•			CA-A-	1270711	26/06/90
			EP-A,B-	0215559	25/03/87
			GB-A-	2179260	04/03/87
			JP-C-	1608645	28/06/91
		·	JP-B-	2034620	06/08/90
		•	JP-A-	62034573	14/02/87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 93/01157

					
A. KLAS	SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGEN	STANDES			
IPC5: A Nach der In	61M 15/00 ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der n	ationalen Klassifikation und der IPK			
B. RECH	ERCHIERTE GEBIETE				
Recherchier	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifik	cationssymbole)			
IPC5: A	61M		•		
Recherte, ab	per nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlicht	ungen, soweit diese unter die recherchierten	Gebiete fallen		
Während de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische D	atenbank (Name der Datenbank und evil.	verwendete Suchbegriffe)		
			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
C. ALS W	/ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGE?	V			
Kategorie*	Bezeichning der Veröffentlichung, soweit erforde kommenden Teile	erlich unter Angabe der in Betracht	Betr. Anspruch Nr.		
A	EP, A2, 0407028 (FISONS PLC), 9 (09.01.91), Figur 2, Zusamme	1-8			
A ,	WO, A1, 9204067 (BOEHRINGER INGE 1992 (19.03.92), Figur 1, Zu	1-8			
					
A	US, A, 4841964 (HURKA ET AL), 27 (27.06.89), Figur 13, Zusamm	1-8			
		•			
			·		
		•			
Weiter Feld (re Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Czu entnehmen.	X Siehe Anhang Patentfa	milie.		
* Besond	dere Kalegorien von angegebenen Veröffentlichungen:	T Spitere Veröffentlichung, die nach dem inter Priorititedatum veröffentlicht worden ist und	mit der Anmeldung nicht kollidiert.		
"E" Elters Dokument, das jedoch erst am oder asch dem interactionalen Anmeidetsjum veröffentlicht morten ist Veröffentlichtung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfadung kann					
L. Veröffentlichung, die greignet ist, einen Prioritätzungruch sweifelbaft erscheinen zu lausen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht zenannen Veröffentlichung weiser mehren zu leise aufgrund dieser Veröffentlichung zicht als neu oder auf erfinderischer Tälligkeit beruhende betrachtet werden zu leise aufgrund dieser Veröffentlichung zicht als neu oder auf erfinderischer Tälligkeit beruhende betrachtet werden verbeit zu leise aufgrund dieser Veröffentlichung zicht als neu oder auf erfinderischer Tälligkeit beruhende betrachtet werden verbeit zu leise der die zus eine der der der der der der der der der de					
"O" Veröffen	en Grund angegeben ist (wie ausgeführt) dichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, ein ang oder andere Maßnahmen bezieht	Veröffentlichung mit einer oder mehreren Ve	eroffentlichungen dieser Kategorie in		
"P" Veröffen	tlichung, die vor dem internstionslen Anmeldedstum, sber nuch dem chten Prioritissdatum veröffentlicht worden ist	*& Veröffentlichung, die Mitglied derreiben Pate	entfamilie ist		
Datum des A	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Reche	. •		
	mber 1993	2 9. 09. 9	IJ		
Name und I	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter			
<u>.</u> 0))	NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Lena Nilsson			

INTERNA I IONALER RECHERCHENBERICHT Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören 30/07/93

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 93/01157

Im Recherchenbericht angefurtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A2-	0407028	.09/01/91	CA-A- JP-A- US-A-	2017883 3018376 5176132	30/11/90 25/01/91 05/01/93
WO-A1-	9204067	19/03/92	AU-A- DE-A- EP-A-	8327091 4027390 0545960	30/03/92 12/03/92 16/06/93
US-A-	4841964	27/06/89	AT-A,B- AU-A- CA-A- EP-A,B- GB-A- JP-C- JP-B- JP-A-	384552 6075986 1270711 0215559 2179260 1608645 2034620 62034573	10/12/87 05/02/87 26/06/90 25/03/87 04/03/87 28/06/91 06/08/90 14/02/87